

Z. Klin. Chem. Klin. Biochem.
13. Jg. 1975, S. 191–196

Konzentrationen von Aminosäuren im Blut verschiedener Gefäßabschnitte von Patienten mit Lebercirrhose während und nach Anlegen einer porto-cavalen Anastomose

Von J. Breuer¹⁾ und H. Breuer

Aus dem Institut für Klinische Biochemie der Universität Bonn

(Eingegangen am 29. Januar 1975)

Bei Patienten mit Lebercirrhose wurden die Aminosäurenkonzentrationen mit Hilfe der Ionenaustauscher-Chromatographie im Serum von Blutproben aus verschiedenen Gefäßabschnitten während und nach Anlegung einer porto-cavalen Anastomose untersucht. Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte nach einem nicht-parametrischen Test.

Die Bestimmung der Aminosäuren wurde bei drei Frauen und acht Männern intra operationem im Blut folgender Gefäßabschnitte durchgeführt (n = Zahl der Blutproben): Armvene (n = 8), arteria femoralis (n = 2), vena cava (n = 7), vena portae (n = 9) und aorta abdominalis (n = 5). Mit Ausnahme von Ornithin (aorta abdominalis gegen vena cava) zeigten die Aminosäuren-Konzentrationen in den genannten Gefäßabschnitten keine statistisch gesicherten Unterschiede.

Ein bis drei Jahre nach Anlegung einer porto-cavalen Anastomose wurden die Aminosäuren-Konzentrationen bei vier Frauen und fünf Männern im Blut der Armvene und der arteria femoralis ermittelt. Die Konzentrationen von Glutaminsäure, Phenylalanin und Lysin waren im Armvenenblut signifikant höher als im Blut der arteria femoralis.

Die Konzentrationen von Valin, Leucin und Isoleucin waren bei den Patienten mit Lebercirrhose gegenüber Normalpersonen deutlich erniedrigt.

Unter Berücksichtigung der an Normalpersonen erhobenen Befunde kann aus den hier mitgeteilten Ergebnissen der Schluß gezogen werden, daß die Anlegung einer porto-cavalen Anastomose keine erkennbaren Auswirkungen auf den Stoffwechsel der Aminosäuren bei Patienten mit Lebercirrhose hat.

Concentrations of amino acids in the blood of different vessels of patients with cirrhosis of the liver during and after the introduction of a porto-caval anastomosis

In patients with liver cirrhosis the concentrations of amino acids were measured by ion exchange chromatography in the serum of blood samples taken from various vessels during and after the performance of a porto-caval anastomosis. Statistical evaluation was carried out with a nonparametric test.

In three female and eight male patients, amino acids were determined intra operationem in blood samples of the following vessels (n = number of blood samples): arm vein (n = 8), arteria femoralis (n = 2), vena cava (n = 7), vena portae (n = 9) and aorta abdominalis (n = 5). With exception of ornithine (aorta abdominalis versus vena cava), no statistically significant differences in the concentrations of amino acids were observed in the various blood vessels.

One to three years after the introduction of the porto-caval shunt, amino acid concentrations were measured in blood from the arm vein and arteria femoralis in four female and five male patients. The concentrations of glutamic acid, phenylalanine and lysine were significantly higher in blood from the arm vein than in blood of the arteria femoralis.

The concentrations of valine, leucine and isoleucine were markedly lower in patients with liver cirrhosis than in normal persons.

On the basis of the present findings and of the results obtained with normal subjects, it may be concluded that porto-caval anastomosis does not exert a noticeable effect on the metabolism of amino acids in patients with liver cirrhosis.

Bei Patienten mit Lebercirrhose ist die Anlegung einer porto-cavalen Anastomose indiziert, wenn auf Grund einer portalen Hypertension Ösophagusvarizenblutungen zu befürchten oder bereits erfolgt sind. Selbst bei strenger Indikationsstellung treten postoperativ immer wieder Encephalopathien auf, die auf eine Störung des Eiweißstoffwechsels als Folge des operativen Eingriffs

zurückgeführt werden. Eine Nachprüfung dieser Feststellung wird durch die Tatsache erschwert, daß im Einzelfall der Verlauf der Grundkrankheit (und damit auch das Auftreten einer Encephalopathie), sofern der Patient nicht operiert worden wäre, kaum vorhersehbar ist. Umso wichtiger erscheinen Untersuchungen objektiver Parameter des Eiweißstoffwechsels, zu denen u. a. die Aminosäuren gerechnet werden können. In der vorliegenden Arbeit wird über das Verhalten von Aminosäurenkonzentrationen während und nach

¹⁾ Jetzige Anschrift: Abteilung für Klinische Chemie, Medizinische Forschung, E. Merck, Darmstadt.

Anlegung einer porto-cavalen Anastomose bei Patienten mit Lebercirrhose berichtet; dabei wurde besonderer Wert auf die Prüfung möglicher Konzentrationsunterschiede in verschiedenen Gefäßabschnitten gelegt. Es zeigte sich, daß die Operation offenbar keinen wesentlichen Einfluß auf das Verhalten der Aminosäuren im Blut ausübt.

Methodik

Chemikalien, Lösungen und Puffer

Asparagin (Serva Entwicklungslabor, Heidelberg) und Glutamin (Fluka, Buchs, Schweiz) waren „puriss.“; die Aminosäuren waren von p.a. Reinheitsgrad (Serva Entwicklungslabor, Heidelberg). Die Standard-Aminosäuren-Lösung enthielt 18 Aminosäuren in Konzentrationen von je 2,5 mmol/l (Technicon, Bad Vilbel) und wurde vor Gebrauch mit 0,1 mol/l Salzsäure verdünnt; die Endkonzentration der Aminosäuren betrug 0,1 mmol/l. Caprylsäure und Thiodiäthylenglykol (Fluka, Buchs, Schweiz) sowie Brij 35 und Ninhydrin (Serva Entwicklungslabor, Heidelberg) waren „puriss.“. Hydrindantin (Serva Entwicklungslabor, Heidelberg) sowie alle übrigen Chemikalien (Merck, Darmstadt) waren p.a. Reinheitsgrad. Methanol wurde vor Gebrauch destilliert und Wasser mit Hilfe eines Ionenaustauschers deionisiert.

Die Zusammensetzung der Pufferlösungen für die Elution der Aminosäuren von den Kationenaustauscher-Säulen ist in Tabelle 1 angegeben.

Säulenchromatographie

Die Auftrennung der Aminosäuren erfolgte mit Hilfe eines 5-Säulen-Aminosäurenanalysators (Technicon, Bad Vilbel). Die Chromatographierohre hatten einen inneren Durchmesser von 6 mm und eine Länge von 140 cm; sie waren bis zu einer Höhe von 130 cm mit einem sauren Kationenaustauscherharz (Chromobead Typ A; Technicon, Bad Vilbel) gefüllt. Bei dem Harz handelt es sich um ein sulfoniertes Polystyrol, das zu 8% mit Divinylbenzol quer vernetzt ist; es liegt in sphärischen Partikeln von $17 \pm 2 \mu\text{m}$ Durchmesser (1) vor.

Nach dem Auftragen der enteiweißten Serumproben und der Standard-Aminosäuren wurde unter Verwendung der „Autograd-Technik“ nach Peterson & Sober (2) sowie Piez & Morris (3) mit verschiedenen Pufferlösungen eluiert. Das genaue Elutionsschema ist in Tabelle 2 angegeben. Die Arbeitstemperaturen der Chromatographiesäulen betrugen während der ersten

Tab. 2. Elutionsschema für die Trennung von Aminosäuren an Ionenaustauscherharz. Die Chromatographierohre wurden mit Chromobeadharz Typ A (Technicon, Bad Vilbel) gefüllt; die Elution der Aminosäuren erfolgte unter Verwendung der Autograd-Technik (2, 3).

Puffer Kammer	Gemisch	ml	Endkonzentrationen von		
			Natrium [mol/l]	Methanol [%]	pH-Wert
1	A	75	0,2	10	2,87
2	B	75	0,2	5	2,87
3	B	75	0,2	5	2,87
4	B*	5	0,2	0	2,87–3,8
	C	70			
5	C	75	0,2	0	3,8
6	D	75	1,2	0	10,0
7	D	75	1,2	0	10,0
8	D	75	1,2	0	10,0
9	D	75	1,2	0	10,0

* Dieses Gemisch enthält keinen Zusatz von Methanol

6 1/2 h der Analyse 60 °C (bis zur Elution von Phenylalanin) und in den nächsten 3 h 40 °. Während der letzten Stunde der Analyse wurde die Temperatur von 40 °C auf 60 °C erhöht. Bei einer Analysendauer von 10 1/2 h betrugen die Durchflussmengen 0,9 ml/min und der Druck 300 bis 400 pounds/square inch. Die Ausmessung der Aminosäurengipfel erfolgte halbautomatisch mit einem Technicon Integrator/Calculator (TIC). Die quantitative Bestimmung von Prolin und Citrullin wurde nach einem früher (4) angegebenen Verfahren durchgeführt.

Enteweißung der Serumproben

Das Serum wurde unmittelbar nach der Blutentnahme in üblicher Weise gewonnen. Die Serumproben wurden mit dem gleichen Volumen 50 g/l Sulfosalicylsäure versetzt und 10 min bei 2000 g zentrifugiert. Die enteiweißten Proben wurden entweder sofort zur Chromatographie verwendet oder bis zur Analyse bei –15 °C gut verschlossen aufbewahrt.

Normalpersonen und Patienten

Die Normalpersonen waren frei von erkennbaren Erkrankungen; es wurden fünf Frauen (Alter 18–27 Jahre, Mittel 23 Jahre) und fünf Männer (Alter 30–35 Jahre, Mittel 32 Jahre) untersucht. Die Blutentnahmen erfolgten aus einer Armvene nach

Tab. 1. Zusammensetzung der Citrat-Pufferlösungen für die Elution von Aminosäuren von Kationenaustauscher-Säulen. Die Pufferlösungen wurden bis zum Gebrauch in Kunststoff-Flaschen bei –15 °C aufbewahrt.

Bestandteile	Pufferlösung			
	A	B	C	D
tri-Natriumcitrat-2-hydrat	58,84 g	58,84 g	58,84 g	58,84 g
Natriumchlorid	—	—	—	233,79 g
Wasser	3200 ml	3400 ml	3600 ml	3600 ml
Natronlauge (2 mol/l)	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml
Methanol	400 ml	200 ml	—	—
Caprylsäure	4 ml	4 ml	4 ml	4 ml
Thiodiäthylenglykol	20 ml	20 ml	20 ml	—
Brij 35-Lösung	40 ml	40 ml	40 ml	40 ml
Salzsäure	etwa 80 ml	etwa 80 ml	etwa 70 ml	etwa 20 ml
Wasser	ad 4000 ml	ad 4000 ml	ad 4000 ml	ad 4000 ml
pH-Wert*	2,87	2,87	3,80	10,00

* Die Einstellung des pH-Wertes erfolgt auf genau 0,02 Einheiten durch Zugabe von Salzsäure

12stündiger Nahrungskarenz zwischen 08.00 und 09.00 Uhr morgens.

Die Patientengruppe A umfaßte drei Frauen (durchschnittliches Alter 40 Jahre) und acht Männer (durchschnittliches Alter 36 Jahre) mit Lebercirrhose und Ösophagusvarizen. Blut wurde im Laufe des Vormittags intra operationem unmittelbar vor Anlegung einer porto-cavalen Anastomose (End-zu-Seit bzw. Seit-zu-Seit Anastomose) aus folgenden Gefäßabschnitten entnommen: Armvene, arteria femoralis, aorta abdominalis, vena cava inferior und vena portae.

Die Patientengruppe B umfaßte vier Frauen (durchschnittliches Alter 44 Jahre) und fünf Männer (durchschnittliches Alter 40 Jahre) mit Lebercirrhose, die ein bis drei Jahre nach Anlegung einer porto-cavalen Anastomose untersucht wurden; die Patienten befanden sich in relativ gutem Allgemeinzustand. Die Blutentnahmen erfolgten aus einer Armvene sowie aus der arteria femoralis nach 12stündiger Nahrungskarenz zwischen 08.00 und 09.00 Uhr morgens.

Weitere Einzelheiten über die Patienten der Gruppen A und B (Chirurgische Universitätsklinik Bonn; Direktor: Professor Dr. A. Güttmann) vgl. l.c. (5).

Statistische Berechnungen

Die jeweiligen Aminosäurenkonzentrationen wurden in den gleichen Gefäßabschnitten der drei Personengruppen auf Lokationsunterschiede untersucht. Diese Prüfung erfolgte bei zweiseitiger Alternativhypothese mit dem Rangsummen-Test für unabhängige Stichproben nach Mann-Whitney-Wilcoxon (vgl. (6)) bzw. beim Vorliegen von Bindungen mit einer diesbezüglichen Verallgemeinerung von Krauth (7). Die Irrtumswahrscheinlichkeiten wurden nach Stucky & Volmar (8) exakt berechnet.

Innerhalb derselben Personengruppe wurden die Aminosäurenkonzentrationen der verschiedenen Abnahmeorte ebenfalls auf Lokationsunterschiede geprüft. Die Prüfung erfolgte wiederum bei zweiseitiger Alternativhypothese mittels der Randomisierungsmethode von Fisher (vgl. l.c. (6)), und zwar durch Randomisierung der Paarbeobachtungen selbst. Die Irrtumswahrscheinlichkeiten wurden mittels Enumeration exakt berechnet.

Ergebnisse

Aminosäurenkonzentrationen in verschiedenen Gefäßabschnitten bei Patienten unmittelbar vor Anlegen einer porto-cavalen Anastomose

In Tabelle 3 sind die Aminosäurenkonzentrationen zusammengestellt, die intra operationem in verschiedenen Gefäßabschnitten ermittelt wurden. Auf eine getrennte Angabe der Werte für Frauen und Männer wurde wegen der relativ geringen Zahl der Patienten verzichtet. Wie die statistische Untersuchung ergab, waren die Konzentrationen folgender neun Aminosäuren in der Armvene bei Lebercirrhotikern signifikant niedriger als bei Normalpersonen: Citrullin, Glycin, Alanin, Valin, Isoleucin, Leucin, Phenylalanin, Lysin und Arginin.

Die Konzentrationen der Aminosäuren in den fünf untersuchten Gefäßabschnitten der Lebercirrhotiker wurden einer gegenseitigen statistischen Prüfung unterzogen. Lediglich in einem Falle (aorta abdominalis gegen vena cava) wurde für den erhöhten Ornithinwert eine Signifikanz (5%-Niveau) errechnet. Die erniedrigten Werte für Asparaginsäure (aorta abdominalis gegen vena cava) sowie für Glycin, Valin, Cystin und Isoleucin

(aorta abdominalis gegen vena portae) wurden nicht als statistisch signifikant (10%-Niveau) angesehen.

Aminosäurenkonzentrationen bei Patienten mit porto-cavalen Anastomosen

Tabelle 4 gibt die Werte wieder, die bei neun Patienten mit Lebercirrhose ein bis drei Jahre nach Anlegung einer porto-cavalen Anastomose im Serum aus einer Armvene und aus der arteria femoralis bestimmt wurden; auch hier wurde auf getrennte Angaben für weibliche und männliche Patienten verzichtet. Im Serum aus der Armvene waren die Konzentrationen von Asparaginsäure, Glutaminsäure, Tyrosin und Phenylalanin bei den operierten Patienten signifikant höher (5- bzw. 1%-Niveau) als bei Normalpersonen, während die Konzentrationen von Valin, Isoleucin und Leucin signifikant (1%-Niveau) niedriger waren.

Bei einem Vergleich innerhalb der Gruppen der Leberpatienten zeigte sich, daß folgende Aminosäurenkonzentrationen im Serum aus der Armvene signifikant (5%-Niveau) höher waren als im Serum der arteria femoralis: Glutaminsäure, Phenylalanin und Lysin.

Diskussion

Die zahlreichen, bisher durchgeführten Studien über die Konzentrationen von Aminosäuren beschränkten sich im wesentlichen auf Untersuchungen des Armbwenenblutes; dies gilt insbesondere für Patienten mit Lebercirrhose (9–14). Nur in wenigen Fällen wurden Aminosäurenbestimmungen im Blut aus einer Arterie (15, 16, 18) und der vena hepatica (15, 17, 18) durchgeführt; diese erfolgten hauptsächlich im Zusammenhang mit der Untersuchung über die Beteiligung von Aminosäuren an der Gluconeogenese („Alanin-Zyklus“) (17–19).

In der vorliegenden Arbeit wird erstmals über die gleichzeitige Messung von Aminosäurenkonzentrationen in fünf verschiedenen Gefäßabschnitten bei Patienten mit Lebercirrhose berichtet. Es zeigte sich, daß in den einzelnen Gefäßabschnitten die mittleren Konzentrationen zahlreicher Aminosäuren verschieden waren. Die Signifikanz dieser Unterschiede konnte jedoch, wie eine eingehende statistische Prüfung ergab, lediglich in einem Falle gesichert werden. Die daraus abzuleitende relative Gleichverteilung der Aminosäuren in den zentral und peripher gelegenen arteriellen und venösen Gefäßen dürfte in erster Linie auf die Nahrungskarenz zurückzuführen sein, die der Operation vorausging. Daraus kann – bei aller Zurückhaltung – der Schluß gezogen werden, daß beim Menschen größere Konzentrationsunterschiede der Aminosäuren in den verschiedenen Gefäßgebieten nur wenige Stunden nach einer Nahrungsaufnahme auftreten. Diese Feststellung deckt sich mit Beobachtungen von Scharrer & Zucker an der Ratte (20) und von Shimada & Zimmerman an neugeborenen Schweinen (21). Nach Verabreichung einer aminosäurehaltigen

Tab. 3. Konzentrationen von Aminosäuren im Serum verschiedener Gefäßabschnitte von Patienten mit Lebercirrhose intra operationem unmittelbar vor Anlegung einer porto-cavalen Anastomose. Zum Vergleich sind die Werte aus einer Armvene von Normalpersonen aufgeführt.
Die Angaben in der Tabelle sind Mittelwerte (\pm Standardabweichung) von drei weiblichen und acht männlichen Patienten.

Aminosäuren	Normalpersonen			Lebercirrhose intra operationem					vena portae			aorta abdom.		
	Armvene [$\mu\text{mol/l}$]	n		Armvene [$\mu\text{mol/l}$]	n	sign.	art. femoralis [$\mu\text{mol/l}$]	n	vena cava [$\mu\text{mol/l}$]	n		vena portae [$\mu\text{mol/l}$]	n	
Asparaginsäure	31,7 \pm 6,9	10		39,4 \pm 22,0	8		18,0 \pm 6,9	2	29,1 \pm 5,0	7		37,0 \pm 13,8	7	21,6 \pm 7,4
Threonin	163,4 \pm 42,8	10		128,0 \pm 26,1	8		86,7 \pm 42,4	2	92,9 \pm 25,5	7		122,3 \pm 30,5	9	87,1 \pm 27,4
Serin	136,5 \pm 34,7	10		118,7 \pm 22,6	8		83,6 \pm 34,8	2	107,5 \pm 23,0	7		108,7 \pm 21,3	9	126,9 \pm 77,4
Glutaminsäure	269,9 \pm 125,3	10		402,6 \pm 181,0	8		149,2 \pm 40,9	2	272,2 \pm 80,0	7		297,9 \pm 125,3	9	252,8 \pm 106,1
Prolin	116,1 \pm 78,6	9		93,9 \pm 59,4	5		103,9 \pm 84,0	2	92,2 \pm 38,3	5		89,5 \pm 26,8	4	61,2
Citrullin	43,8 \pm 17,5	9		22,8 \pm 14,4	5	+	17,9 \pm 7,3	2	29,9 \pm 11,8	5		28,7 \pm 12,2	4	14,7 \pm 2,4
Glycin	259,0 \pm 27,5	10		208,2 \pm 46,4	8	+	124,0 \pm 51,6	2	156,5 \pm 24,4	7		172,6 \pm 25,9	9	148,0 \pm 34,0
Alanin	410,4 \pm 57,1	10		303,9 \pm 109,1	8	+	160,8 \pm 32,1	2	319,5 \pm 127,7	7		339,2 \pm 104,9	9	286,3 \pm 181,3
α -Aminobuttersäure	31,8 \pm 14,8	10		24,2 \pm 8,2	8		15,3 \pm 5,6	2	20,5 \pm 7,8	7		21,5 \pm 6,2	9	22,5 \pm 10,0
Valin	238,4 \pm 64,7	10		201,7 \pm 124,0	8	+	107,3 \pm 50,5	2	145,8 \pm 47,7	7		177,6 \pm 72,7	9	156,9 \pm 72,3
Cystin	108,2 \pm 10,8	9		94,4 \pm 34,2	7		65,8 \pm 32,4	2	106,4 \pm 22,1	6		97,2 \pm 36,2	9	91,5 \pm 11,0
Methionin	27,3 \pm 7,7	10		23,7 \pm 4,9	8		16,0 \pm 8,6	2	16,1 \pm 4,4	7		19,7 \pm 5,8	9	19,1 \pm 5,3
Isoleucin	69,4 \pm 15,1	10		46,9 \pm 12,6	8	++	39,2 \pm 14,8	2	48,3 \pm 17,3	7		45,0 \pm 15,7	9	50,8 \pm 14,7
Leucin	121,4 \pm 24,9	10		84,5 \pm 17,1	8	++	57,9 \pm 7,0	2	76,6 \pm 35,5	7		92,6 \pm 55,1	9	84,4 \pm 40,9
Tyrosin	60,5 \pm 3,6	9		71,7 \pm 22,1	8		49,3 \pm 27,8	2	61,1 \pm 13,7	7		75,4 \pm 27,5	9	55,7 \pm 14,2
Phenylalanin	63,8 \pm 7,9	9		54,2 \pm 14,4	8	+	31,7 \pm 15,1	2	43,6 \pm 14,5	7		60,3 \pm 45,9	9	40,6 \pm 14,2
Ornithin	89,8 \pm 25,7	10		71,5 \pm 20,7	8		67,3 \pm 55,6	2	52,8 \pm 14,2	7		61,5 \pm 18,8	9	58,8 \pm 18,8
Lysin	175,3 \pm 31,7	10		136,0 \pm 24,1	8	++	56,2 \pm 16,8	2	127,3 \pm 37,2	7		138,6 \pm 36,8	9	132,2 \pm 44,3
Histidin	93,9 \pm 12,2	9		84,0 \pm 21,2	8		48,1	1	65,4 \pm 14,7	7		77,3 \pm 20,3	8	51,6 \pm 16,5
Tryptophan	-			74,2 \pm 39,9	2		36,2 \pm 8,2	2	49,8 \pm 36,1	3		61,9 \pm 22,0	3	79,1 \pm 34,3
Arginin	113,1 \pm 18,8	9		80,2 \pm 17,5	7	++	79,9 \pm 51,8	2	65,7 \pm 30,2	7		68,4 \pm 11,2	7	87,7 \pm 42,1

sign. = signifikant unterschieden von den entsprechenden Konzentrationen im Serum der Normalpersonen
Signifikanzangabe: + auf dem 5%-Niveau; ++ auf dem 1%-Niveau

Tab. 4. Konzentrationen von Aminosäuren im Serum verschiedener Gefäßabschnitte von Patienten mit Lebercirrhose ein bis drei Jahre nach Anlegung einer porto-cavalen Anastomose.

Zum Vergleich sind die Werte aus der Armvene von Normalpersonen aufgeführt.

Die Angaben in der Tabelle sind Mittelwerte (\pm Standardabweichung) von vier weiblichen und fünf männlichen Patienten. n = Anzahl der untersuchten Serumproben.

Aminosäuren	Normalpersonen		Lebercirrhotiker 1 bis 3 Jahre nach Operation				
	Armvene [μ mol/l]	n	Armvene [μ mol/l]	n	arteria femoralis sign. ¹⁾ [μ mol/l]	n	sign. ²⁾
Asparaginsäure	31,7 \pm 6,9	10	58,5 \pm 22,0	8	++ 50,7 \pm 22,0	9	
Threonin	163,4 \pm 42,8	10	152,0 \pm 48,5	9	131,9 \pm 42,4	9	
Serin	136,5 \pm 34,7	10	146,8 \pm 45,2	9	134,2 \pm 48,1	9	
Glutaminsäure	269,9 \pm 125,3	10	516,6 \pm 122,1	8	++ 435,5 \pm 136,9	9	+
Prolin	116,1 \pm 78,6	9	165,1 \pm 57,1	3	151,4 \pm 79,2	3	
Citrullin	43,8 \pm 17,5	9	61,5 \pm 19,0	3	28,7 \pm 14,5	3	
Glycin	259,0 \pm 27,5	10	249,9 \pm 50,7	9	215,4 \pm 59,4	9	
Alanin	410,4 \pm 57,1	10	364,0 \pm 122,3	9	336,9 \pm 143,0	9	
α -Aminobuttersäure	31,8 \pm 14,8	10	26,8 \pm 26,8	9	23,8 \pm 25,5	9	
Valin	238,4 \pm 64,7	10	144,0 \pm 22,4	9	++ 138,7 \pm 41,3	9	
Cystin	108,2 \pm 10,8	9	109,1 \pm 18,3	5	91,8 \pm 39,0	4	
Methionin	27,3 \pm 7,7	10	39,7 \pm 15,5	9	33,8 \pm 13,9	9	
Isoleucin	69,4 \pm 15,1	10	42,2 \pm 15,3	9	++ 41,5 \pm 13,6	9	
Leucin	121,4 \pm 24,9	10	76,1 \pm 22,1	9	++ 69,0 \pm 19,1	9	
Tyrosin	60,5 \pm 3,6	9	115,1 \pm 40,9	9	++ 105,1 \pm 40,4	9	
Phenylalanin	63,8 \pm 7,9	9	91,1 \pm 29,1	9	+ 78,1 \pm 30,5	9	
Ornithin	89,8 \pm 25,7	10	102,1 \pm 25,3	9	102,9 \pm 33,0	9	
Lysin	175,3 \pm 31,7	10	153,0 \pm 45,6	9	138,2 \pm 41,1	9	
Histidin	93,9 \pm 12,2	9	97,8 \pm 32,0	9	95,9 \pm 33,3	9	
Tryptophan	—	—	—	—	23,6	1	
Arginin	113,1 \pm 18,8	9	132,0 \pm 56,1	8	132,8 \pm 44,6	9	

¹⁾ sign. = signifikant unterschieden von den entsprechenden Konzentrationen im Serum der Normalpersonen²⁾ sign. = signifikant unterschieden von den entsprechenden Konzentrationen im Serum von venösem Blut derselben Patienten

Signifikanzangabe: + auf dem 5%-Niveau, ++ auf dem 1%-Niveau

Nahrung stiegen bei beiden Spezies die Konzentrationen von Aminosäuren im portalen Blut deutlich an, während im systemischen Blut nur geringfügige postprandiale Änderungen gemessen wurden; die Unterschiede der Aminosäurenkonzentrationen waren 6 bis 12 h nach der Nahrungsaufnahme wieder verschwunden. Die Konzentrationen von neun Aminosäuren im Armvenenblut, das während der Operation der Patienten mit Lebercirrhose gewonnen wurde, waren signifikant niedriger als die entsprechenden Werte bei Normalpersonen. Diese Befunde stehen im Gegensatz zu den Berichten der Literatur (9–14) und unseren eigenen, weiter unten zu besprechenden Ergebnissen, nach denen die Konzentrationen von Aminosäuren im peripheren Blut von Patienten mit Lebercirrhose eher höher sind als bei Lebergesunden. Als Ursache für die erniedrigten Aminosäurenkonzentrationen bei den hier untersuchten Patienten (Tabelle 3) dürften die prae und intra operationem stattfindenden Flüssigkeitsverschiebungen in Frage kommen. Daraus ergibt sich, daß Ergebnisse, die während einer Operation gewonnen wurden, nicht notwendigerweise mit Befunden, die unter anderen Bedingungen ermittelt wurden, vergleichbar sind.

Während über die Veränderungen der Aminosäurenkonzentrationen bei Patienten mit Lebercirrhose im wesentlichen übereinstimmende Ergebnisse vorliegen (9–14),

sind entsprechende Untersuchungen mit statistischer Sicherung bei Patienten mit Lebercirrhose nach Anlegung einer portocavalen Anastomose wegen Ösophagusvarizen nur vereinzelt durchgeführt worden (13, 22). Die wichtige Frage der Funktionstüchtigkeit der Leber nach dem – in vielen Fällen lebensrettenden – operativen Eingriff rechtfertigte weitere Studien über den Aminosäurenstoffwechsel. Aus den hier vorgelegten Ergebnissen geht hervor, daß ein bis drei Jahre nach erfolgter porto-cavaler Anastomose die Konzentrationen von drei Aminosäuren (Isoleucin, Leucin und Valin) im peripheren Blut statistisch signifikant gegenüber Lebergesunden erniedrigt waren. Auch *Knauff et al.* (22) haben erniedrigte Konzentrationen von Isoleucin und Leucin (neben Lysin) bei Patienten mit porto-cavaler Anastomose beobachtet, während *Zinneman et al.* (13) bei drei Patienten die Konzentrationen von Leucin und Valin (neben anderen Aminosäuren) erniedrigt fanden. Statistisch signifikante Erhöhungen wurden bei den hier untersuchten Patienten für die Konzentrationen von Glutaminsäure, Phenylalanin, Tyrosin und Asparaginsäure festgestellt. *Knauff et al.* (22) beobachteten ebenfalls Erhöhungen von Glutaminsäure, Glutamin, Phenylalanin, Tyrosin, Methionin und Treonin bei ihren Patienten. Ähnliche Befunde erhoben *Zinneman et al.* (13).

Faßt man die Ergebnisse zusammen, die ein bis drei Jahre nach Anlegung einer porto-cavalen Anastomose bei Patienten mit Lebercirrhose gewonnen wurden, so ergibt sich folgendes Bild. Die Konzentrationen von Aminosäuren im Blut sind zum Teil erniedrigt, wenn man die Werte mit denjenigen von Normalpersonen vergleicht. Da jedoch ähnliche (und zum Teil deutlicher ausgeprägte) Veränderungen auch bei Patienten mit

Lebercirrhose ohne porto-cavale Anastomose auftreten, hat der operative Eingriff keine erkennbare Wirkung auf den Stoffwechsel der Aminosäuren.

Danksagung

Wir danken Herrn Dr. W. Stucky, Wissenschaftliche Datenverarbeitung, E. Merck, Darmstadt, für die Durchführung der statistischen Berechnungen.

Literatur

1. Hamilton, P. B. (1958), *Anal. Chem.* **30**, 914–919.
2. Peterson, E. A. & Sober, H. A. (1959), *Anal. Chem.* **31**, 857–862.
3. Piez, K. A. & Morris, L. (1960), *Anal. Biochem.* **1**, 187–201.
4. Breuer, J., Isc, H., Döllefeld, E. & Breuer, H. (1966), *dicse Z.* **4**, 267–268.
5. Eßer, G. (1969), Pfortaderhochdruck und Eiweißstoffwechsel, Walter de Gruyter und Co., Berlin.
6. Conover, W. J. (1971), *Practical Nonparametric Statistics*, Wiley, New York–London.
7. Krauth, J. (1956), *Ann. Math. Statist.* **42**, 1949–1956.
8. Stucky, W. und Vollmar, J. in Vorbereitung.
9. Knauff, H. G., Selmair, H. & Reitlinger, A. (1960), *Klin. Wochenschr.* **38**, 812–819.
10. Knauff, H. G., Seybold, D. & Kanthers, A. (1965), *Klin. Wochenschr.* **43**, 382–390.
11. Eßer, G., Breuer, J. & Breuer, H. (1968), *The Therapy of Portal Hypertension*, Bad Ragaz, S. 19–23, Georg Thieme Verlag.
12. Gerok, W. (1963), *Deut. Med. Wochenschr.* **88**, 1188–1197.
13. Zinneman, H. H., Scal, U. S. & Doe, R. P. (1969), *Amer. J. Digest. Dis.* **14**, 118–126.
14. Steigmann, F., Condon, R. E., Silverman, D. A., Bombeck, C. Th., Alavi, J. & Dubin, A. (1970), *Amer. J. Gastroent.* **54**, 355–362.
15. Carlsten, A., Hallgren, B., Jagenburg, R., Svanborg, A. & Werkö, L. (1967), *Acta Med. Scand.* **181**, 199–207.
16. Aoki, T. T., Muller, W. A., Brennan, M. F. & Cahill, C. F. (1973), *Diabetes*, **22**, 768–775.
17. Felig, P., Owen, O. E., Wahren, J. & Cahill, G. F. (1969), *J. Clin. Invest.* **48**, 584–594.
18. Felig, P. & Wahren, J. (1971), *J. Clin. Invest.* **50**, 1702–1710.
19. Felig, P., Pozefsky, Th., Marliss, E. & Cahill, G. F. (1970), *Science*, **167**, 1003–1004.
20. Scharrer, E. & Zucker, H. (1968), *Z. Tierphysiol.* **23**, 321–330.
21. Shimada, M. A. & Zimmerman, D. R. (1973), *J. Animal Sci.*, **36**, 245–251.
22. Knauff, H. G., Hamelmann, H., Seybold, D. & Kanthers, A. (1966), *Klin. Wochenschr.* **44**, 147–154.

Prof. Dr. H. Breuer
Inst. f. Klin. Biochem.
5300 Bonn-Venusberg